

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
3. Mai 2001 (03.05.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 01/30276 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: A61F 2/30, 2/46,  
A61B 17/16, A61L 27/00

(74) Anwalt: HAFT, V. PUTTKAMER, BERNGRUBER,  
CZYBULKA, KARAKATSANIS; Franziskanerstrasse  
38, 81669 München (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/10062

(81) Bestimmungsstaat (national): US.

(22) Internationales Anmeldedatum:  
12. Oktober 2000 (12.10.2000)

(84) Bestimmungsstaaten (regional): europäisches Patent (AT,  
BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,  
NL, PT, SE).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

**Veröffentlicht:**

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

- Mit internationalem Recherchenbericht.
- Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen.

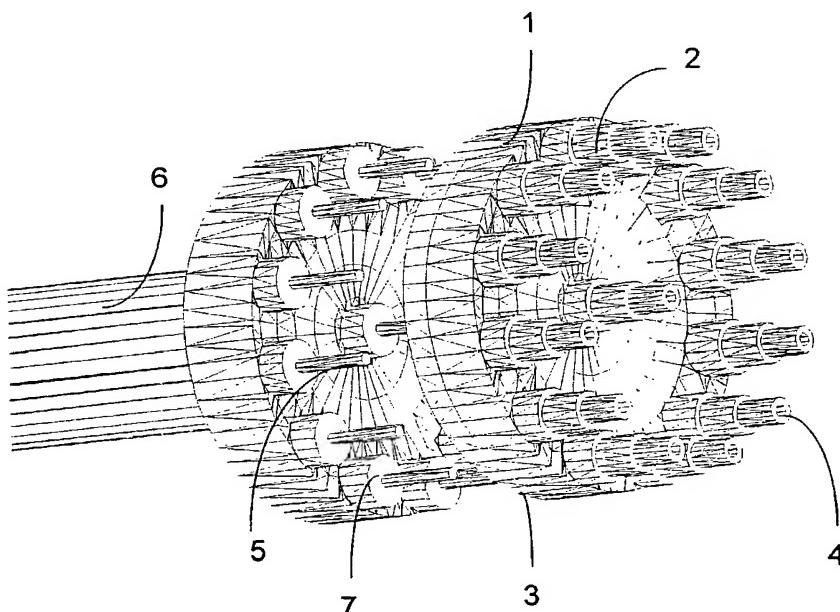
(30) Angaben zur Priorität:  
199 50 406.7 20. Oktober 1999 (20.10.1999) DE

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(71) Anmelder und  
(72) Erfinder: JANSSON, Volkmar [DE/DE]; Frauwiesenweg 1a, 82205 Gilching (DE).

(54) Title: SYSTEM FOR CORRECTING CARTILAGE DEFECTS USING A CARTILAGE SUBSTITUTE STRUCTURE

(54) Bezeichnung: SYSTEM ZUR DECKUNG VON KNORPELDEFEKTKEN MITTELS KNORPELERSATZSTRUKTUREN



**WO 01/30276 A1**

(57) Abstract: The invention relates to a cartilage substitute structure (1) which uses anchor elements (2) that penetrate into the bone and are fixed therein by means of friction, clamping or a positive-fit, in order to ensure that said cartilage substitute structure (1) is fixed in a mechanically secure manner. This type of anchoring process allows the connection between the bone and the cartilage substitute structure (1) to optionally remain open, thus making it suitable for the transfer of cells from the bone marrow into the cartilage substitute structure (1).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]



---

**(57) Zusammenfassung:** Es wird eine Knorpelersatzstruktur (1) vorgestellt, die mit Hilfe von in den Knochen ragenden Verankerungselementen (2), die sich mittels Reibung, Klemmung oder Formschluss im Knochen verankern, eine mechanisch sichere Fixierung der Knorpelersatzstruktur (1) gewährleistet. Durch diese Art der Verankerung kann die Verbindung zwischen Knochen und Knorpelersatzstruktur (1) ggf. offen gestaltet und somit auch zum Übertritt von Zellen aus dem Knochenmark in die Knorpelersatzstruktur (1) geeignet sein.

**System zur Deckung von Knorpeldefekten  
mittels Knorpelersatzstrukturen**

Die Erfindung betrifft ein System zur Deckung von Knorpeldefekten.

Die Deckung von Knochen-/Knorpeldefekten stellt eine der großen Herausforderungen in der Orthopädie dar. Es gilt das Paradigma, dass die Zerstörung der hyalinen Gelenkschicht irreversibel, die "restitutio ad integrum" nicht mehr möglich ist (Geneser F (1990) Knorpelgewebe. In: Histologie. Deutscher Ärzte-Verlag Köln, S 215-216). Die nach der Zerstörung der hyalinen Gelenkschicht bestenfalls entstehenden Ersatzgewebe sind als minderwertig anzusehen. Dabei können Zerstörungen des Gelenkknorpels lokal begrenzt bleiben (z.B. Osteochondrosis dissecans) oder aber - wie bei der manifesten Gelenksarthrose - das gesamte Gelenk betreffen. Häufige Folgeschäden von Sportverletzungen oder aber auch der beginnenden Gelenksarthrose sind jedoch lokalisierte Knorpeldefekte, bei denen der darunter befindliche Knochen zwar oft bereits frei liegt, in seiner Kontinuität und Oberflächengeometrie jedoch noch weitgehend erhalten ist.

Zur Behandlungen derartiger Knochen-/Knorpeldefekte sind in der Vergangenheit eine Reihe von Behandlungskonzepten entwickelt worden. So können z.B. durch einfache Anbohrungen (z.B. "Pridie-Bohrungen") oder feine Aufmeißelungen des Knochenlagers ("microfracture") Einblutungen in die Defektzonen erzeugt werden, in denen dann ein Bindegewebe entsteht, welches als Ersatzregenerat einen gewissen - wenn auch minderwertigen - Knorpelersatz darstellen kann. Neuere Verfahren sehen vor,

Knorpeldefekte durch externe Züchtung ("in vitro") von Knorpelzellen zu decken ("Knorpelzelltransplantation"). Dabei werden patienteneigene Knorpelzellen entnommen, in Zellkultur vermehrt und anschließend in einer zweiten Operation in die Knorpeldefekte verbracht, indem sie dort unter einen über dem Defekt vernähten Periostlappen injiziert werden.

Anstelle die Zellen als freie Zellen unter einen Periostlappen einzubringen, können die Knorpelzellen auch in geeigneten Vliesstrukturen in vitro vermehrt werden (Vacanti ChA, Upton J (1994) Tissue-engineered morphogenesis of cartilage and bone by means of cell transplantation using synthetic biodegradable polymer matrices. Clin Plast Surg 21(3): 445-462). Ziel ist es dabei, die entstehenden Konstrukte nach entsprechender Zellvermehrung in den Knochen-/Knorpeldefekt zu verbringen und dort zu fixieren. Dabei werden zur Fixierung häufig biologische Kleber (z.B. Fibrinkleber) verwandt. Aber natürlich ist auch die Fixierung mit resorbierbaren Schrauben, Stiften, Dübeln o.ä. ist möglich.

Eine Übersicht und kritische Beleuchtung der diskutierten Verfahren zur Knorpelzelltransplantation findet sich in: Mesmer K, Gillquist J (1996) Cartilage Repair, a critical review. Acta Orthop Scand. 67(5):523529.

In DE 197 21 661 A1 wird ein Konstrukt angegeben, bei dem das kritische Problem der knöchernen Verankerung eines Knorpelersatzkonstruktes im Sinne einer „Knochen- und Knorpel Ersatzstruktur“ gelöst wird. Hier wird die „Knorpelersatzstruktur (z.V. Vlies) mit einer „Knochenersatzstruktur“ fest verbunden, so dass das Gewebe aus dem Knochenmark in beide Schichten penetrieren und sich unter dem mechanischen Druck zu Knorpel- und Knochenzellen differenzieren kann. Mit diesem Verfahren können nicht nur große Knorpel-, sondern insbeson-

dere auch große den Knorpeldefekt begleitende Knochendefekte versorgt werden.

Auch in DE 198 03 673 A1 wird ein Lösungsansatz vorgeschlagen, bei dem die Knochenersatzstruktur als ein „Mittel zur Förderung der knöchernen Integration“ bezeichnet wird. Auch hier wird durch Ankopplung der Knorpelersatzstruktur an eine in den Knochen ragende Unterschicht eine Verbindung der Knorpelersatzstruktur mit dem Knochen gesucht.

Trotz der vielfältigen Bemühungen sind die aus dem Stand der Technik bekannten Knorpelersatzstrukturen – und insbesondere deren Verbindung mit dem Knochen – mit einer Reihe von Nachteilen behaftet.

Bereits in DE 197 21 661 A1 und DE 198 03 673 A1 wird auf die Problematik der Fixierung im Knochenlager hingewiesen. Beide Lösungsvorschläge sehen die Entfernung der obersten Knochenschicht vor, um eine Verankerung im subchondralen Knochen mit einer Knochenersatzstruktur (DE 197 21 661 A1) bzw. einer „Integrationsschicht“ = „Mittel zur Förderung der knöchernen Integration“ (DE 198 03 673 A1) vorzunehmen. Zusätzlich wird in DE 198 03 673 A1 die Fixierung der (auch schon in DE 197 21 661 A1 angegebenen) Gelenkabschlussmembran (bei DE 198 03 673 A1 „Deckfolie“ genannt) auf der Knorpelersatzstruktur (bei DE 198 03 673 A1 „poröse Träger“ genannt) mit Nahtmaterial oder Stiften angegeben. Eine Fixierung des gesamten Konstruktions im Knochenlager zur weiteren Verstärkung der Haftung der angegebenen Integrationsschicht (z.B. mit Dübeln, Stiften Schrauben etc.) findet sich nicht. Trotzdem müssen in beiden Verfahren die unter der zu ersetzenen Knorpelschicht befindliche Knochenschicht entweder zur Aufnahme der Knochenersatzstruktur (bzw. Integrationschicht) entfernt werden, oder aber diese Knochenschicht ist aufgrund eines ausgeprägten Knochen-/Knorpeldefektes ohnehin nicht mehr vorhanden.

In vielen Fällen ist aber die Entfernung des unter dem geschädigten Knorpel liegenden Knochens gar nicht erforderlich, da der Knorpelschaden den Knochen oft gar nicht oder nur unwesentlich erfaßt. Von erheblichem Nachteil wäre es, wenn in diesen Fällen ein Teil des ja noch intakten Knochens zur Fixierung der Knorpelersatzstruktur entfernt werden muß, insbesondere, wenn dadurch die Kontur der Gelenkoberfläche verloren geht. Im Gegenteil ist der Erhalt der äußeren knöchernen Gelenkkontur (bzw. deren Rekonstruktion wie in DE 197 21 661 A1 angegeben) wichtig, da nur so letztendlich auch eine geometrisch korrekte Gelenkknorpelfläche entstehen kann. In den Fällen, in denen die unter einem reinen Knorpeldefekt in vielen Fällen noch weitgehend intakte Knochenschicht aus den genannten Gründen **nicht** entfernt werden soll, ist die Verankerung mit einer Knochenersatzstruktur (DE 197 21 661 A1) bzw. Integrationsschicht (DE 198 03 673 A1) nicht möglich oder nur schwer praktikabel. In beiden Fällen muß für die Knocheneratzstruktur und Integrationsschicht ein entsprechender großer Raum im Knochen geschaffen werden, damit eine stabile Verankerung des Kontraktes gegeben ist. Die alleinige Auflage auf die Knochenoberfläche dürfte in beiden Fällen – auch mit einer als "Haftvermittler" eingesetzten Integrationschicht – zu keiner stabilen Fixierung führen. Auch trägt eine auf die intakte Knochenoberfläche aufgebrachte Integrationschicht entsprechend ihrer Dicke auf und verhindert so die wichtige Kongruenz der Knorpelersatzschicht zu der umliegenden Gelenkfläche ("Stufbildung").

Auch ist eine zwischen Knochen und Knorpelersatzstruktur eingebrachte Zwischenschicht in den Fällen problematisch, in denen ein Einwandern der aus dem Knochenmark stammenden Stammzellen (die sich in Knorpelzellen differenzieren können und dann Knorpelvorläuferzellen entsprechen) gewollt wird. Das Prinzip der Umdifferenzierung mesenchymalen Gewebes ist in DE

197 21 661 A1 ausführlich beschrieben. In diesen Fällen ist speziell darauf zu achten, dass eine **offene** Verbindung zwischen dem Knochenlager einerseits und der Knorpelersatzstruktur andererseits besteht, damit eine Migration der Zellen aus dem Knochen in die Knorpelersatzstruktur stattfinden kann. Jede Art der Zwischenschicht, die eine solche Migration der Zellen behindert, wie das z.B. bei einem Haftvermittler wieder in DE 198 03 673 A1 genannten Integrationsschicht der Fall ist, ist als ungünstig anzusehen. Im Gegenteil muß in den Fällen, bei denen eine Migration der aus dem Knochenmark stammenden Stammzellen in die Knorpelersatzstruktur gewünscht wird, die subchondrale Skleroseschicht an einigen Stellen lokalisiert eröffnet werden (ohne das die Kontur der Knochenoberfläche insgesamt verloren geht), so dass Zellen aus dem Knochenmark austreten und in die Knorpelersatzstruktur eindringen können.

Auch die aus der Technik und auch in der Medizin - z.B. zur Anheftung von Meniskusrissen - bekannten Schraub-, Stift- oder ähnliche Verbindungselemente sind problematisch: Da derartige Verbindungselemente systembedingt durch die Knorpelersatzstruktur hindurch in das Knochenlager eingebracht werden müssen, verbleibt ein Teil eines solchen Verbindungselementes (z.B. Schraubenkopf) auf der dem Gelenk zugewandten Seite. Da die Verankerungselemente naturgemäß - im Vergleich zur Knorpelersatzstruktur und dem gegenüber liegenden Gelenkknorpel der korrespondierenden Gelenkfläche - sehr hart sind, würden derartige die Knorpelersatzstruktur unterbrechenden Strukturen den gegenüber liegenden Gelenkknorpel mechanisch schädigen. Des weiteren wäre im Bereich der Verankerungselemente die Knorpelersatzstruktur - und damit die neue Gelenkfläche - unterbrochen und würde entsprechende Defekte aufweisen.

Es stellt sich daher erfindungsmäßig die Aufgabe, eine Knorpelersatzstruktur sicher und biologisch sinnvoll im Knochenlager zu verankern. Die Fixierung im Knochen soll einfach zu handhaben sein, größtmögliche mechanische Stabilität der Knorpelersatzstruktur auf dem Knochenlager gewährleisten und - je nach Ausführung der Erfindung - die Migration der Zellen aus dem Knochenmark in die Knorpelersatzstruktur nicht behindern.

Diese Aufgabe wird erfindungsmäßig durch den Anspruch 1 sowie den Anspruch 8 gelöst.

Somit sind gemäß der Erfindung die Verankerungselemente fest mit der Knorpelersatzstruktur an ihrer dem Knochen zugewandten Seite verbunden. Dabei müssen die Verankerungselemente auf der dem Knochen zugewandten Seite mit der Knorpelersatzstruktur verbunden sein, damit die dem Gelenk zugewandte Seite der Knorpelersatzstruktur nicht durch die Verankerungselemente (z.B. Schraubenkopf, s.o.) unterbrochen wird. Dabei werden die Verankerungselemente in den Knochen so eingebracht, dass sie dort vorzugsweise auf Grund von Reibung, Klemmung oder Formschluss eine feste Verbindung mit dem Knochen eingehen.

Eine solche Knorpelersatzstruktur kann dann ohne oder nach vorheriger Kultivierung mit Knorpel- oder Knorpelvorgängerzellen in das Knochenlager eingesetzt werden. In den Fällen, in denen eine Migration von Stammzellen aus dem Knochen in die Knorpelersatzstruktur erfolgen soll, ist diese zweckmäßigerverweise offenporig zu gestalten.

In einer weiteren Ausführungsform der Erfindung sind die Verankerungselemente als „Verankerungsstifte“ (2) ausgeführt, deren Form unterschiedlich gestaltet sein kann. So können die Verankerungsstifte über Widerhaken (9) verfügen und spitz zu-

laufend (8) gefertigt sein. Um das intraoperative Einbringen der Knorpelersatzstruktur zu erleichtern kann es sinnvoll sein, wenn die Verankerungselemente eine Vorrichtung aufweisen, mit der sie in einem entsprechenden Einbringwerkzeug (6) fixiert werden können. Dazu können die Verankerungselemente z.B. Bohrungen (Sackloch- oder durchgehenden Bohrungen) (4) aufweisen. In einer weiteren Ausführungsform der Erfindung ist es auch denkbar, dass die Verankerungsstifte ein sternförmiges Profil mit mindestens drei Rippen (10) aufweisen, und dass das Einbringwerkzeug diese Sterne von außen her (11) umfaßt. Natürlich sind auch andere Ausgestaltungen der Einbringwerkzeuge denkbar, so insbesondere auch in sich geteilte Einbringwerkzeuge, die ein Einbringen einer Knorpelersatzstruktur aus verschiedenen Winkeln her erlauben.

Die Verbindung von Knorpelersatzstruktur und Verankerungselement kann z.B. eine Klebeverbindung sein, wobei als Kleber z.B. Polylactide, Polyglycolide o.ä. verwendet werden können, welche in einem geeigneten Lösungsmittel (Aceton, Chloroform o.ä.) aufgelöst wurden. Auch die Verklebung der Verankerungselemente mit der Knorpelersatzstruktur mit einem solchen Lösungsmittel in purer Form ist denkbar. Bei dem Klebevorgang muss darauf geachtet werden, dass nur die dem Knochen zugewandte Seite des Vlieses und hier nur die Kontaktstellen zu den Verankerungselementen verklebt werden, so dass die dem Gelenk zugewandte Schicht ihre Offenporigkeit behält. Auch eine thermische Verschmelzung von Knorpelersatzstruktur und Verankerungselement oder die direkte Verwebung der Verankerungselemente mit der Knorpelersatzstruktur ist denkbar.

In einer besonderen Ausführungsform der Erfindung, insbesondere wenn die Knorpelersatzstruktur vorher mit Knorpel- oder Knorpelvorgängerzellen beladen werden soll, kann die dem Knochen aber auch die dem Gelenk zugewandte Seite mit einer zu-

sätzlichen Schicht, z.B. einer Membran versiegelt sein, da es denkbar ist, dass die ja bereits in diesen Fällen in der Knorpelersatzstruktur vorhandenen Zellen durch den Kontakt mit dem Knochenmillieu geschädigt werden.

Speziell in den Fällen, in denen ein Umdifferenzierung der aus dem Knochen in die Knorpelersatzstruktur einwandernden Zellen erfolgen soll, ist eine Versiegelung der dem Knochen zugewandten Seite allerdings nicht sinnvoll. Hier ist es im Gegenteil von Vorteil, wenn die Knorpelersatzstruktur auf der dem Knochen zugewandten Seite so offenporig wie möglich ist und die Knochenoberfläche selbst an möglichst vielen Stellen eröffnet wird. Dabei darf allerdings die Kontur der Knochenoberfläche nicht so weit zerstört werden, dass danach die Form der Gelenkoberfläche nach Auflage der Knorpelersatzstruktur nicht mehr gewährleistet ist. Besonders vorteilhaft ist es in diesen Fällen auch, wenn die Verankerungselemente - hier insbesondere die Verankerungsstifte - eine durchgehende Hohlbohrung (4) aufweisen, durch die ebenfalls Zellen aus dem Knochen in die Knorpelersatzstruktur einwandern können.

Die Zubereitung des Knochens kann z.B. mit einem speziellen Knochenbearbeitungsinstrument (12) erfolgen, welches auch die Ausnehmungen für die Verankerungselemente vorbereitet.

In einer speziellen Ausführungsform der Erfindung ist **nur** die dem Gelenk zugewandte Seite mit einer zusätzlichen Schicht, z.B. einer Membran, abgedeckt oder - z.B. durch thermische Behandlung - versiegelt („Gelenkabschlusschicht“) (3). Dieses ist insbesondere aus tribologischen Gründen wichtig, wenn einander gegenüber eingebrachte Knorpelersatzstrukturen gegeneinander laufen sollen. Auch kann ein Verlust von Zellen aus der Knorpelersatzstruktur in das Gelenk hinein durch eine solche Schicht verhindert werden.

In einer besonderen Ausführungsform der Erfindung kann die Anheftung einer Knorpelersatzstruktur auf einer Knochenoberfläche auch mit krampen-, stift- oder schraubenartig gestalteten Verankerungselementen gestaltet sein, die **nicht** fest mit dem Vlies verbunden sind, sondern mit denen das Vlies während der Operation an den Knochen angeheftet wird. Auf der dem Gelenk zugewandten Seite müssen diese Verankerungselemente aber dann mit dem gleichen oder einem vergleichbaren Material abgedeckt sein, aus dem die Knorpelersatzstruktur besteht, so dass die harte Oberfläche der Verankerungselemente zum Gelenk hin abgedeckt ist. Der dabei zwangswise entstehenden Stufe kann durch eine entsprechend dünne Abdeckschicht der Verankerungselemente entgegen gewirkt werden. Insbesondere ist somit Gegenstand der Erfindung ein mit dem Vlies nicht fest verbundenes Verankerungselement, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass es auf der dem Gelenk zugewandten Seite mit dem gleichen oder einem vergleichbaren Material abgedeckt ist, aus dem die Knorpelersatzstruktur besteht. Ein spezieller Einschläger (19), der die Aufnahme von mindestens einem Verankerungselement erlaubt, erleichtert das Einbringen der Verankerungselemente in den Knochen.

In einer besonderen Ausführungsform der Erfindung kann die Knorpelersatzstruktur zu besseren Anpassung an die vorherrschende Gelenkgeometrie dieser bereits von vornherein angepaßt sein, was insbesondere bei größeren Knorpeldefekten wichtig ist. Die Daten zur Anpassung der Knorpelersatzstrukturgeometrie an die vorherrschenden Gelenkgeometrie können dabei aus bildgebenden Daten (z.B. CT, MRT) gewonnen werden, so dass auch individuell an den Patienten angepaßte Knorpelersatzstrukturen hergestellt werden können. Diese Daten können dann auch als Basis für eine robotergestützte Zubereitung des Knorpel- und Knochenlagers dienen.

Als Materialien einer Knorpelersatzstruktur, der Verankerungselemente sowie der die Knorpelersatzstruktur abschließenden Membranen kommen biologisch abbaubare (resorbierbare) Materialien in Betracht, wie sie für vergleichbare Anwendungen bereits im Einsatz sind. Insbesondere kommen z.B. hydrolysierbare Polymere der  $\alpha$ -und  $\beta$ -Hydorxycarbonsäuren in Betracht. Typische Beispiele sind Polymere auf Basis der Polyglykolsäure, Polymere der Glykolsäure (PGA), Polylactide, Polymere von L-Lactid (P-L-LA), D-Lactid (P-D-LA), DL-Lactid (P-DL-LA), Poldioxanon, Polycaprolacton, Copolymeren und Terpolymeren aus den genannten Monomeren und/oder Mischungen aus den genannten Polymeren. Vorteilhaft können auch Copolymeren von Glykolsäure und Lactid im Verhältnis von 99:1 bis 1:99, insbesondere im Verhältnis 89:11 bis 70:30 oder von 30:70 bis 11:89 eingesetzt werden. Ebenfalls von Vorteil können Copolymeren von L-Lactid und DL-Lactid im Verhältnis 99:1 bis 1:99, insbesondere im Verhältnis 99:1 bis 70:30 sein. Die verwendeten Substanzen können ggf. auch mit weichmachenden Zusätzen wie Caprolacton, Trimethylencarbonat, Triethylcitrat und/oder Acetylbutylcitrat versetzt werden. Auch Matrixstrukturen aus Kollagenen, insbesondere Kollagen I, Kollagen II und Kollagen III, auch in Kombination der einzelnen oder aller Partner zusammen, kommen in Frage.

Es kann von Vorteil sein, die Polymere für die Gelenkschlusschicht sowie für die Schicht zwischen Knorpelersatzstruktur und Knochen verwendeten Polymere aus Lösung zu verarbeiten. Es ist auch möglich, fertige Membranen thermoplastisch oder mit geeigneten Klebern mit der Knorpelersatzstruktur zu verbinden. Auch Gelatine ist als Material derartiger Schichten denkbar, wobei die Wasserstabilität der Gelatine mit entsprechenden Zusätzen verbessert werden kann.

Insbesondere bei offenporiger Knorpelersatzstruktur kann diese im Sinne eines Vlieses ausgeführt sein. Die Filamentstärke eines solchen Vlieses liegt dabei vorteilhaft zwischen 1 bis 50 $\mu$ m. Grundsätzlich sind aber auch andere Strukturen denkbar, z.B. auch Schäume, sofern sie eine offene Porosität aufweisen. Auch Strukturen, die einen regelhaften Aufbau wie in DE 197 21 661 A1 besitzen, sind gut geeignet.

Bei den Verankerungselementen können auch nicht resorbierbare Materialien wie Knochenersatzmaterialien z.B. auf Hydroxylapatitbasis eingesetzt werden. Es ist auch denkbar, dem resorbierbaren Material (s.o.) der Verankerungselemente Zusätze wie Hydroxylapatit, Tricalciumphosphat, Misch-Calciumphosphate und/oder Calciumcarbonat sowie Wachstumsfaktoren beizufügen.

In einer besonderen Ausführungsform der Erfindung kann sowohl der Knorpelersatzstruktur als auch den Verankerungselementen Wachstumsfaktoren wie BMP (auch als recombinant growth factor), TGF- $\alpha$  sowie o.ä. TGF- $\beta$ , IGF (insulin-like growth factor) osteogenes Protein, BFGF (basic fibroblast growth factor) und EGF (endothelial growth factor) mit beigesetzt werden. Die Konzentrationen dieser Faktoren sollte im Bereich von 0.1 bis 50 ng/ml liegen. Aber auch andere Wachstumsfaktoren sind denkbar.

Der Erfindung, das Umfeld der Einbringung der Knorpelersatzstrukturen sowie die schonende und die Kontur der Knochenoberfläche erhaltende Vorbereitung des Knochenlagers wird in den Zeichnungen anhand einiger bevorzugter Ausführungsbeispiele näher erläutert.

Dabei zeigt die Fig. 1 eine Knorpelersatzstruktur mit Verankerungsstiften und Einbringwerkzeug, Fig. 2 eine Knorpelersatzstruktur mit speziellen Verankerungsstiften, Fig. 3 eine

weitere Ausführungsform spezieller Verankerungsstifte, Fig. 4 ein Spezialwerkzeug (12) zum Vorbereiten des Knochenlagers und Fig. 5 spezielle Verankerungselemente mit entsprechendem Einbringwerkzeug. Im Einzelnen zeigt die:

Fig. 1 eine Knorpelersatzstruktur (1) mit damit fest verbundenen Verankerungsstiften (2) als Verankerungselemente sowie einer Gelenkabschlusschicht (3). Die Verankerungsstifte sind mit zentralen Hohlbohrungen (4) versehen, in die auch die Zentrierstifte (5) des Einschlägers (6) eingreifen. In diesem Ausführungsbeispiel wurde von einer kugeligen Gelenkoberfläche ausgegangen. Die Knorpelersatzstruktur und die Gelenkabschlusschicht sind in diesem Ausführungsbeispiel einer kugeligen Oberfläche dieser Gelenkgeometrie bereits von vornherein angepaßt. In diesem Ausführungsbeispiel verfügt das Einbringwerkzeug über Erhöhungen (7) im Bereich der Zentrierstifte, die dafür Sorge tragen dass die Verankerungsstifte (2) trotz der federnden Konsistenz der Knorpelersatzstruktur weit genug eingeschlagen werden können.

Fig. 2 eine Knorpelersatzstruktur (1) mit damit fest verbundenen speziellen spitz zulaufenden Verankerungsstiften (8) als Verankerungselemente. Die Verankerungsstifte sind mit Widerhaken (9) versehen, um die Haf tung im Knochenlager zu verbessern. Keine Gelenkabschlusschicht in diesem Ausführungsbeispiel.

Fig. 3 eine Knorpelersatzstruktur (1) mit damit fest verbundenen speziellen Verankerungsstiften (10) als Verankerungselemente. Die Verankerungsstifte (10) verfügen über ein sternförmiges Profil und werden von außen von den Halterungselementen (11) des Einbringwerkzeuges

(6) umfaßt. Keine Gelenkabschlusschicht in diesem Ausführungsbeispiel.

Fig. 4 ein Spezialwerkzeug (12) zum Vorbereiten des Knochenlagers. Nach Entfernen des Knorpel werden die Zapfen (13,14) des Spezialwerkzeuges (12) in den Knochen eingeschlagen. Dabei eröffnen die speziellen Zapfen (13) den Knochen zur Aufnahme der Verankerungselemente, die übrigen Zapfen (14) sorgen für weitere punktuelle Stanzdefekte im Knochen, aus denen Zellen in das Vlies migrieren können, ohne das die Kontur der Knochenoberfläche verloren geht.

Fig. 5 eine Verankerung der Knorpelersatzstruktur (1) mittels krampenartiger (15) oder stiftartiger (16) Verankerungselemente, mit welchen erst währernd der Operation eine Verbindung der Verankerungselemente mit der Knorpelersatzstruktur und schließlich eine Anheftung der Knorpelersatzstruktur an den Knochen erzielt wird. Die Verankerungselemente sind mit einer der Knorpelersatzstruktur ähnlichen Schicht (18) abgedeckt. Im dargestellten Ausführungsbeispiel fehlt eine Gelenkabschlusschicht sowohl auf der Knorpelersatzstruktur (1) als auch auf den Verankerungselementen, welches natürlich prinzipiell ebenso wie eine weitere Schicht im Sinne einer Membran zwischen Knochen und Knorpelersatzstruktur möglich ist. An dem stiftartigen Verankerungselement sind in dem dargestellten Ausführungsbeispiel auch noch kleine Stiften (17) angebracht, um ein sicheres Fixieren des Vlieses zu ermöglichen. Die Stifte können in einem Einschläger (19) mit entsprechender Aussparung (20) zum Einschlagen in den Knochen gefaßt werden.

**Patentansprüche**

1. System zur Deckung von Knorpeldefekten mittels einer Knorpelersatzstruktur, die im Bereich des Knorpeldefektes ohne oder nach vorheriger Kultivierung mit Knorpel- oder Knorpelvorgängerzellen einsetzbar ist, dadurch gekennzeichnet, dass die Knorpelersatzstruktur an ihrer dem Knochen zugewandten Seite fest mit Verankerungselementen versehen ist, die ihrerseits in den Knochen in entsprechende Aussparungen eingebracht werden und dort eine feste Verbindung mit dem Knochen eingehen.
2. System zur Deckung von Knorpeldefekten nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die feste Verbindung zwischen Verankerungselementen und Knochen aufgrund von Reibung, aufgrund von Klemmung und/oder aufgrund eines Formschlusses erfolgt.
3. System zur Deckung von Knorpeldefekten nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass auf der Knorpelersatzstruktur zum Gelenk hin eine Schicht zur Abdeckelung der Knorpelersatzstruktur aufgebracht wird (Gelenkabschlusschicht).
4. System zur Deckung von Knorpeldefekten nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass unter der Knorpelersatzstruktur zum Knochen hin eine Schicht zur Abdeckelung der Knorpelersatzstruktur aufgebracht wird.
5. System zur Deckung von Knorpeldefekten nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sowohl auf der Knorpelersatzstruktur zum Gelenk hin als auch zum Knochen hin je eine Schicht zur Abdeckelung der Knorpelersatzstruktur aufgebracht wird.

6. System zur Deckung von Knorpeldefekten nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Knorpelersatzstruktur an die äußere Geometrie der zu ersetzenden Knorpelschicht angepaßt ist, wobei Standardgeometrien wie z.B. Kugeloberflächen verschiedener Durchmesser oder aber individuelle Gelenkoberflächen aus 3D-Rekonstruktionen z.B. aus CT-Datensätzen oder ähnlichen bildgebenden Verfahren verwendet werden können.
7. System zur Deckung von Knorpeldefekten nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass in der Knorpelersatzstruktur Wachstumsfaktoren mit beigesetzt werden.
8. System zur Deckung von Knorpeldefekten mittels einer Knorpelersatzstruktur, die im Bereich des Knorpeldefektes ohne oder nach vorheriger Kultivierung mit Knorpel- oder Knorpelvorgängerzellen einsetzbar ist, dadurch gekennzeichnet, dass die zur Anheftung der Knorpelersatzstruktur auf der Knochenoberfläche verwendeten und nicht fest mit der Knorpelersatzstruktur verbundenen, sondern erst während der Operation eingesetzten Verankerungselemente, auf der dem Gelenk hin zugewandten Seite über einen der Knorpelersatzstruktur entsprechenden Aufbau verfügen, so dass die dem Gelenk zugewandte Seite der Verankerungselemente zum Gelenk hin abgedeckt ist (18).
9. System zur Deckung von Knorpeldefekten nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Verankerungselemente als Stifte ausgeführt sind.
10. System zur Deckung von Knorpeldefekten nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Verankerungselemente in Längsrichtung eine Bohrung aufweisen.

11. System zur Deckung von Knorpeldefekten nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Verankerungselemente mit Widerhaken versehen sind.
12. System zur Deckung von Knorpeldefekten nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Querschnitt der Verankerungselemente ein Sternprofil mit mindestens drei Rippen aufweist.
13. System zur Deckung von Knorpeldefekten nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Verankerungselemente aus resorbierbaren Materialien hergestellt sind.
14. System zur Deckung von Knorpeldefekten nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Verankerungselemente aus resorbierbaren Materialien hergestellt sind, denen Zusätze wie Hydroxylapatit, Tricalciumphosphat, Misch-Calciumphosphate und/oder Calciumcarbonat sowie Wachstumsfaktoren beigegeben sind.
15. System zur Deckung von Knorpeldefekten nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Verankerungselemente aus Knochenersatzmaterialien hergestellt sind.

Fig. 1

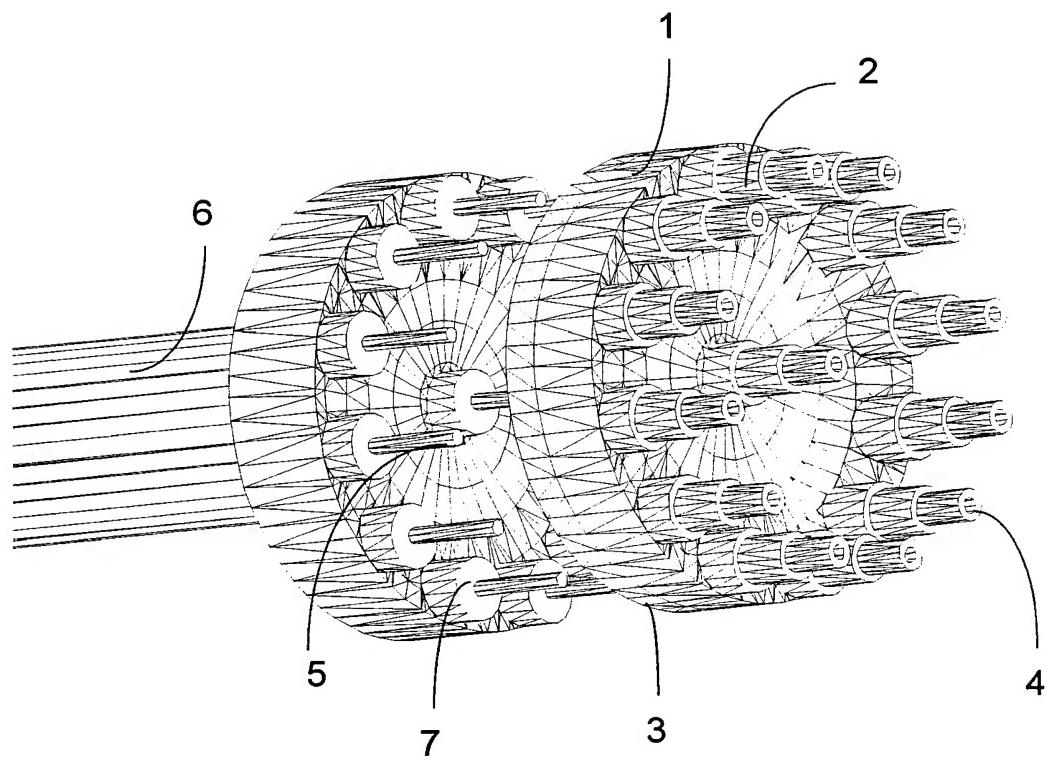


Fig. 2

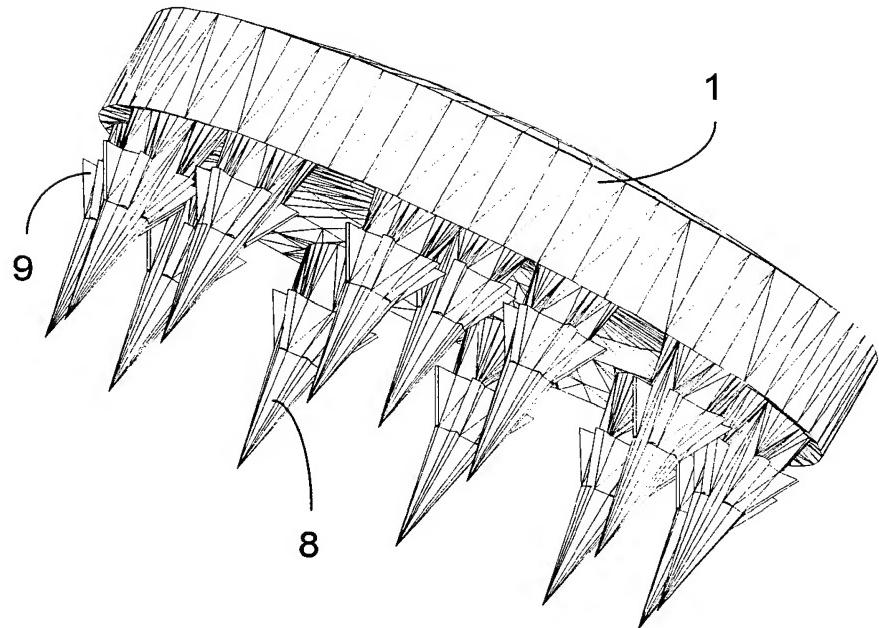


Fig. 3

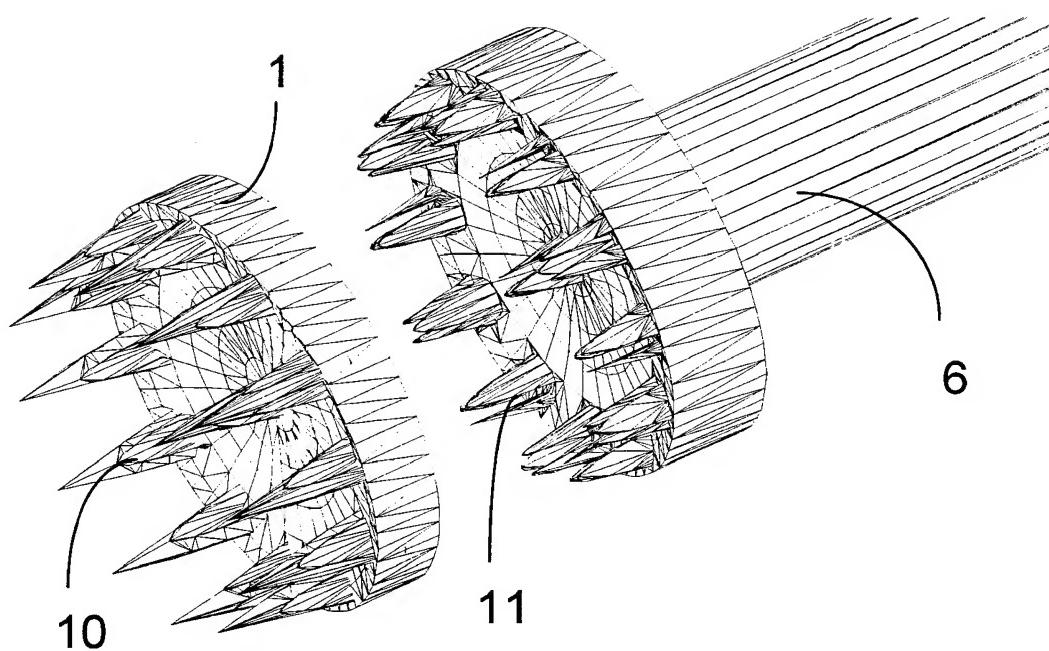


Fig. 4

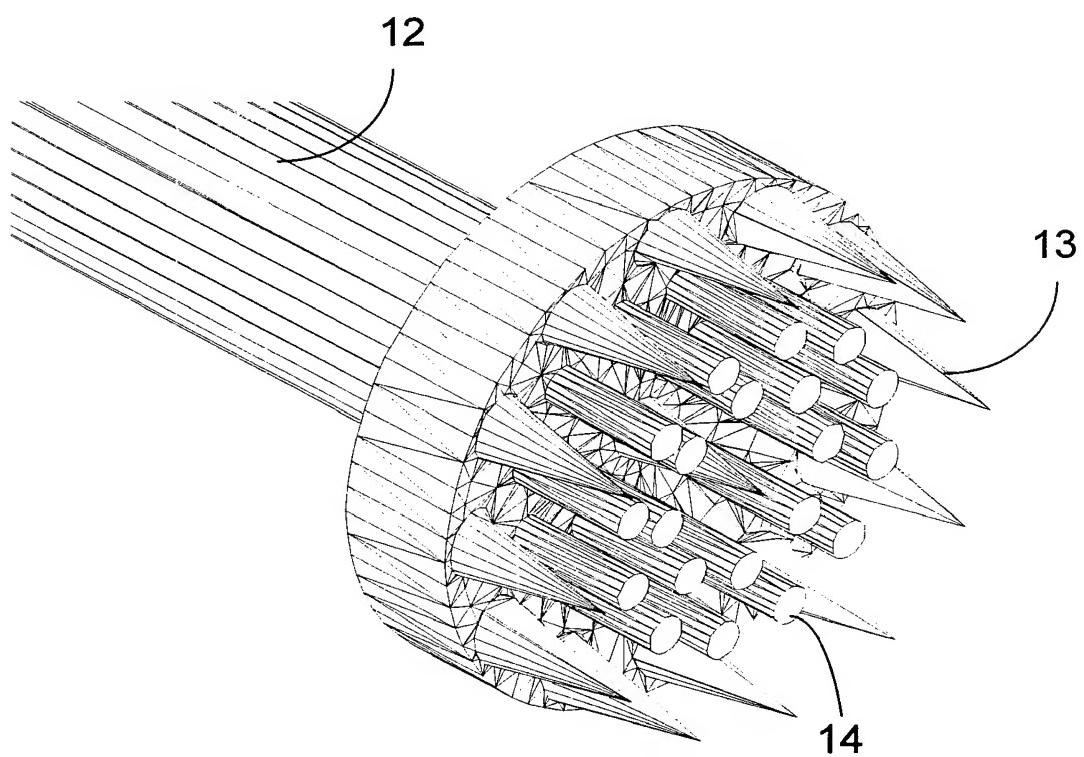
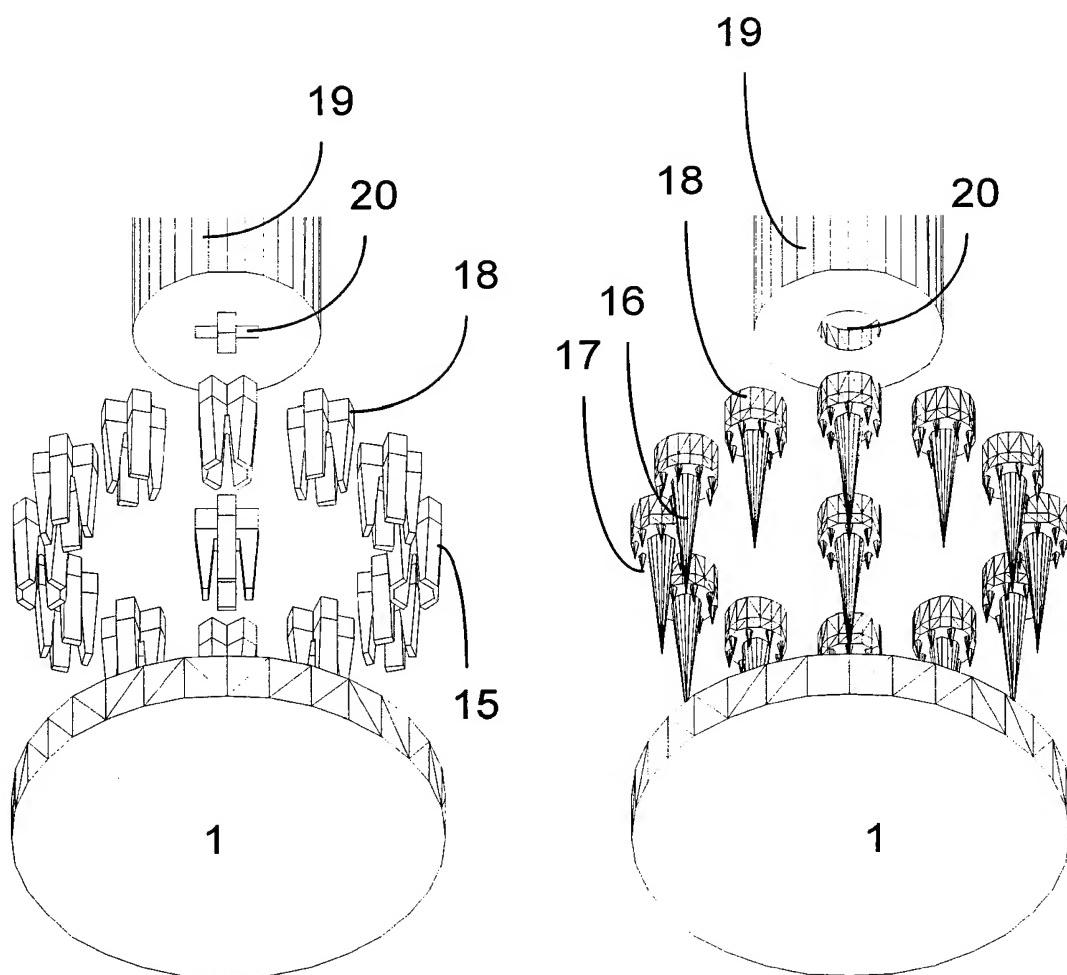


Fig. 5



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No  
PCT/EP 00/10062

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER			
IPC 7	A61F2/30	A61F2/46	A61B17/16 A61L27/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 A61F

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 29 33 174 A (GEBRÜDER SULZER) 10 April 1980 (1980-04-10) the whole document ---	1,2,9,11
Y	DE 198 03 673 A (MEENEN) 5 August 1999 (1999-08-05) cited in the application the whole document ---	3-8,10, 12,13
Y	WO 96 24310 A (THE HOSPITAL FOR JOINT DISEASES, ORTHOPAEDIC INSTITUTE) 15 August 1996 (1996-08-15) abstract; figures 3,4 ---	3,4,7
A		5,13,14
Y	WO 96 24310 A (THE HOSPITAL FOR JOINT DISEASES, ORTHOPAEDIC INSTITUTE) 15 August 1996 (1996-08-15) abstract; figures 3,4 ---	5
Y	DE 196 48 876 A (MINUTH) 28 May 1998 (1998-05-28) column 2, line 45 - line 47 ---	6
		-/-

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 February 2001

Date of mailing of the international search report

07/03/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Klein, C

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No	PCT/EP 00/10062
----------------------	-----------------

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5 067 964 A (RICHMOND) 26 November 1991 (1991-11-26)	8,13
A	column 5, line 17 - line 60; figure 4 ---	9
Y	US 5 549 704 A (SUTTER) 27 August 1996 (1996-08-27) abstract; figures 1-3 ---	10
Y	WO 96 23459 A (SMITH & NEPHEW RICHARDS) 8 August 1996 (1996-08-08) figures 1,2A,4,5,10-12 ---	12
A	DE 35 16 743 A (ORTHOPLANT ENDOPROTHETIK) 13 November 1986 (1986-11-13) the whole document ---	1,2,6,9, 12
A	GB 2 137 209 A (RAMOT UNIVERSITY AUTHORITY FOR APPLIED RESEARCH AND INDUSTRIAL DEVELOP) 3 October 1984 (1984-10-03) the whole document ---	7
A	US 5 683 465 A (SHINN) 4 November 1997 (1997-11-04) the whole document ---	8
A	US 5 871 540 A (WEISSMAN) 16 February 1999 (1999-02-16) ---	
A	US 5 683 466 A (VITALE) 4 November 1997 (1997-11-04) ---	
A	EP 0 201 651 A (LELIEVRE) 20 November 1986 (1986-11-20) ---	
A	FR 2 242 068 A (OSCOBAL) 28 March 1975 (1975-03-28) ---	
A	WO 98 56317 A (BIONX IMPLANTS OY) 17 December 1998 (1998-12-17) ---	
A	DE 197 21 661 A (ZIMMER) 26 November 1998 (1998-11-26) cited in the application -----	

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

## Information on patent family members

Int. Application No  
PCT/EP 00/10062

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
DE 2933174	A	10-04-1980	CH CH AT AT DE	632923 A 632922 A 370989 B 591579 A 2933141 A	15-11-1982 15-11-1982 25-05-1983 15-10-1982 10-04-1980
DE 19803673	A	05-08-1999	EP JP	0934750 A 11267193 A	11-08-1999 05-10-1999
WO 9624310	A	15-08-1996	US AU AU CA EP JP	6080194 A 693323 B 4918996 A 2212632 A 0808142 A 10513386 T	27-06-2000 25-06-1998 27-08-1996 15-08-1996 26-11-1997 22-12-1998
DE 19648876	A	28-05-1998		NONE	
US 5067964	A	26-11-1991	EP	0528080 A	24-02-1993
US 5549704	A	27-08-1996	CH WO DE	689725 A 9607374 A 19580966 D	30-09-1999 14-03-1996 26-09-1996
WO 9623459	A	08-08-1996	US AU AU CA EP JP	5609641 A 689032 B 4966196 A 2210907 A 0806921 A 10513079 T	11-03-1997 19-03-1998 21-08-1996 08-08-1996 19-11-1997 15-12-1998
DE 3516743	A	13-11-1986		NONE	
GB 2137209	A	03-10-1984	IL DE JP JP JP US	68218 A 3410631 A 1839264 C 5051306 B 59192364 A 4642120 A	31-12-1985 27-09-1984 25-04-1994 02-08-1993 31-10-1984 10-02-1987
US 5683465	A	04-11-1997		NONE	
US 5871540	A	16-02-1999		NONE	
US 5683466	A	04-11-1997		NONE	
EP 201651	A	20-11-1986	FR AT DE FR	2560039 A 51514 T 3576911 D 2560039, B...	30-08-1985 15-04-1990 10-05-1990 09-03-1990
FR 2242068	A	28-03-1975	DE JP SE	2411618 A 50055196 A 7409652 A	03-04-1975 15-05-1975 03-03-1975
WO 9856317	A	17-12-1998	US AU EP	6113640 A 7914998 A 0988001 A	05-09-2000 30-12-1998 29-03-2000

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

## Information on patent family members

International Application No  
PCT/EP 00/10062

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 19721661 A	26-11-1998	WO 9852498 A EP 0984745 A	26-11-1998 15-03-2000

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/10062

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 7 A61F2/30 A61F2/46 A61B17/16 A61L27/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 7 A61F

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 29 33 174 A (GEBRÜDER SULZER) 10. April 1980 (1980-04-10) das ganze Dokument ---	1,2,9,11
Y	DE 198 03 673 A (MEENEN) 5. August 1999 (1999-08-05) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument ---	3-8,10, 12,13
Y	WO 96 24310 A (THE HOSPITAL FOR JOINT DISEASES, ORTHOPAEDIC INSTITUTE) 15. August 1996 (1996-08-15) Zusammenfassung; Abbildungen 3,4 ---	3,4,7
A	---	5,13,14
Y	DE 196 48 876 A (MINUTH) 28. Mai 1998 (1998-05-28) Spalte 2, Zeile 45 – Zeile 47 ---	5
Y	---	6
	-/-	

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*&\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

28. Februar 2001

07/03/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL – 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Klein, C

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Int.	ionales Aktenzeichen
PCT/EP 00/10062	

**C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	US 5 067 964 A (RICHMOND) 26. November 1991 (1991-11-26)	8, 13
A	Spalte 5, Zeile 17 – Zeile 60; Abbildung 4 ---	9
Y	US 5 549 704 A (SUTTER) 27. August 1996 (1996-08-27) Zusammenfassung; Abbildungen 1–3 ---	10
Y	WO 96 23459 A (SMITH & NEPHEW RICHARDS) 8. August 1996 (1996-08-08) Abbildungen 1,2A,4,5,10-12 ---	12
A	DE 35 16 743 A (ORTHOPLANT ENDOPROTHETIK) 13. November 1986 (1986-11-13) das ganze Dokument ---	1, 2, 6, 9, 12
A	GB 2 137 209 A (RAMOT UNIVERSITY AUTHORITY FOR APPLIED RESEARCH AND INDUSTRIAL DEVELOP) 3. Oktober 1984 (1984-10-03) das ganze Dokument ---	7
A	US 5 683 465 A (SHINN) 4. November 1997 (1997-11-04) das ganze Dokument ---	8
A	US 5 871 540 A (WEISSMAN) 16. Februar 1999 (1999-02-16) ---	
A	US 5 683 466 A (VITALE) 4. November 1997 (1997-11-04) ---	
A	EP 0 201 651 A (LELIEVRE) 20. November 1986 (1986-11-20) ---	
A	FR 2 242 068 A (OSCOBAL) 28. März 1975 (1975-03-28) ---	
A	WO 98 56317 A (BIONX IMPLANTS OY) 17. Dezember 1998 (1998-12-17) ---	
A	DE 197 21 661 A (ZIMMER) 26. November 1998 (1998-11-26) in der Anmeldung erwähnt ----	

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

 Internationales Aktenzeichen  
 PCT/EP 00/10062

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
DE 2933174 A	10-04-1980	CH CH AT AT DE	632923 A 632922 A 370989 B 591579 A 2933141 A	15-11-1982 15-11-1982 25-05-1983 15-10-1982 10-04-1980
DE 19803673 A	05-08-1999	EP JP	0934750 A 11267193 A	11-08-1999 05-10-1999
WO 9624310 A	15-08-1996	US AU AU CA EP JP	6080194 A 693323 B 4918996 A 2212632 A 0808142 A 10513386 T	27-06-2000 25-06-1998 27-08-1996 15-08-1996 26-11-1997 22-12-1998
DE 19648876 A	28-05-1998	KEINE		
US 5067964 A	26-11-1991	EP	0528080 A	24-02-1993
US 5549704 A	27-08-1996	CH WO DE	689725 A 9607374 A 19580966 D	30-09-1999 14-03-1996 26-09-1996
WO 9623459 A	08-08-1996	US AU AU CA EP JP	5609641 A 689032 B 4966196 A 2210907 A 0806921 A 10513079 T	11-03-1997 19-03-1998 21-08-1996 08-08-1996 19-11-1997 15-12-1998
DE 3516743 A	13-11-1986	KEINE		
GB 2137209 A	03-10-1984	IL DE JP JP JP US	68218 A 3410631 A 1839264 C 5051306 B 59192364 A 4642120 A	31-12-1985 27-09-1984 25-04-1994 02-08-1993 31-10-1984 10-02-1987
US 5683465 A	04-11-1997	KEINE		
US 5871540 A	16-02-1999	KEINE		
US 5683466 A	04-11-1997	KEINE		
EP 201651 A	20-11-1986	FR AT DE FR	2560039 A 51514 T 3576911 D 2560039 B	30-08-1985 15-04-1990 10-05-1990 09-03-1990
FR 2242068 A	28-03-1975	DE JP SE	2411618 A 50055196 A 7409652 A	03-04-1975 15-05-1975 03-03-1975
WO 9856317 A	17-12-1998	US AU EP	6113640 A 7914998 A 0988001 A	05-09-2000 30-12-1998 29-03-2000

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/10062

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
DE 19721661 A	26-11-1998	WO 9852498 A	EP 0984745 A	26-11-1998 15-03-2000